

Kinga Rośniak-Bąk¹
Marek Bąk²
Renata Winnicka³
Anna Krakowiak²

ZATRUCIE SUBSTANCJĄ METHEMOGLOBINOTWÓRCZĄ O CIĘŻKIM PRZEBIEGU – OPIS PRZYPADKU

ACCIDENTAL SEVERE POISONING WITH METHEMOGLOBINOGENIC SUBSTANCE: A CASE REPORT

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej / Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Biochemistry

² Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Toksykologii, Oddział Toksykologii / Toxicology Clinic, Division of Clinical Toxicology

³ Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Toksykologii, Pracownia Diagnostyki Toksykologicznej / Toxicology Clinic, Toxicological Diagnostic Laboratory

STRESZCZENIE

Do regionalnego ośrodka zatruc (ROZ) przyjęto 45-letniego pacjenta z powodu omyłkowego zatrucia pochodną dimetyloaniliny w miejscu pracy. Substancja toksyczna trafiła do organizmu drogą doustną. Podczas hospitalizacji podstawowym sposobem leczenia było podawanie błękitu metylenowego jako klasycznej odtrutki stosowanej w takim przypadku. W trakcie intensywnej opieki i leczenia u pacjenta zaobserwowano masywną hemolizę wewnątrznaczyniową, wymagającą leczenia preparatami krwiopochodnymi, oraz cechy uszkodzenia wątroby w postaci cholestatycznego uszkodzenia wątroby i żółtaczki. W Klinice Toksykologii pacjent przebywał 3 tygodnie. Opisany przypadek wskazuje na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań narządowych w przebiegu zatrucia nawet niewielką ilością substancji chemicznej. Med. Pr. 2017;68(6):795–801

Słowa kluczowe: zatrucia, uszkodzenie wątroby, błękit metylenowy, dimetyloanilina, hemoliza, żółtaczka

ABSTRACT

A 45-year-old male patient was admitted to the Regional Poison Center because of poisoning with dimethylaniline contained in a toxic resin-curing dimethyl aniline-based formulation ingested inadvertently. Intoxication happened at workplace. The patient was then transferred to the Toxicology Clinic, where he stayed for 3 weeks. During the hospitalization, the primary method of treatment involved administration of methylene blue, which is the antidote of choice in such cases. During the intensive care and treatment of the patient massive intravascular hemolysis was seen. In that case treatment with blood products was required. He also showed signs of liver dysfunction due to cholestatic liver damage and jaundice. The reported case shows that severe organ damage may result from poisoning with even a small amount of the toxicant. Med Pr 2017;68(6):795–801

Key words: intoxication, liver failure, methylene blue, aniline, hemolysis, jaundice

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Kinga Rośniak-Bąk, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej, ul. Pomorska 251, 91-348 Łódź,
e-mail: kinga.rosniak-bak@umed.lodz.pl
Nadesłano: 8 listopada 2016, zatwierdzono: 20 kwietnia 2017

WSTĘP

Substancje methemoglobinotwórcze stanowią heterogenną grupę związków chemicznych. Znane są ich różne klasyfikacje [1,2], jednak z punktu widzenia lekarza klinicysty najbardziej przydatnym podziałem jest rozróżnienie na substancje w bezpośrednim lub pośrednim mechanizmie biologicznego działania. W przy-

padku zatrucia związkami methemoglobinotwórczymi w bezpośrednim mechanizmie działania bardzo szybko ustępują objawy sinicy i niedotlenienia, natomiast w przypadku związków wywołujących methemoglobinemę w mechanizmie pośrednim obserwowane zmiany utrzymują się przez dłuższy czas.

Pochodne aniliny blokują możliwość dokomórkowego transportu tlenu w efekcie utlenienia jonów Fe²⁺

do Fe³⁺. Fizjologicznym mechanizmem obronnym jest aktywacja układów enzymatycznych zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide – NAD⁺/NADH) oraz reduktazy methemoglobiny I (MetHb I) i methemoglobiny II (MetHb II) zależnych od aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Pełne zrozumienie patofizjologii mechanizmów zatrucia substancjami methemoglobinotwórczymi jest niezmiernie istotne dla klinicysty podejmującego leczenie ostrego zatrucia, ponieważ decyduje ono zarówno o intensywności leczenia, jego rezultatach, jak i rokowaniu. Chemicznie indukowana methemoglobine mia wywołuje bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga od lekarza natychmiastowego podjęcia specyficznej terapii.

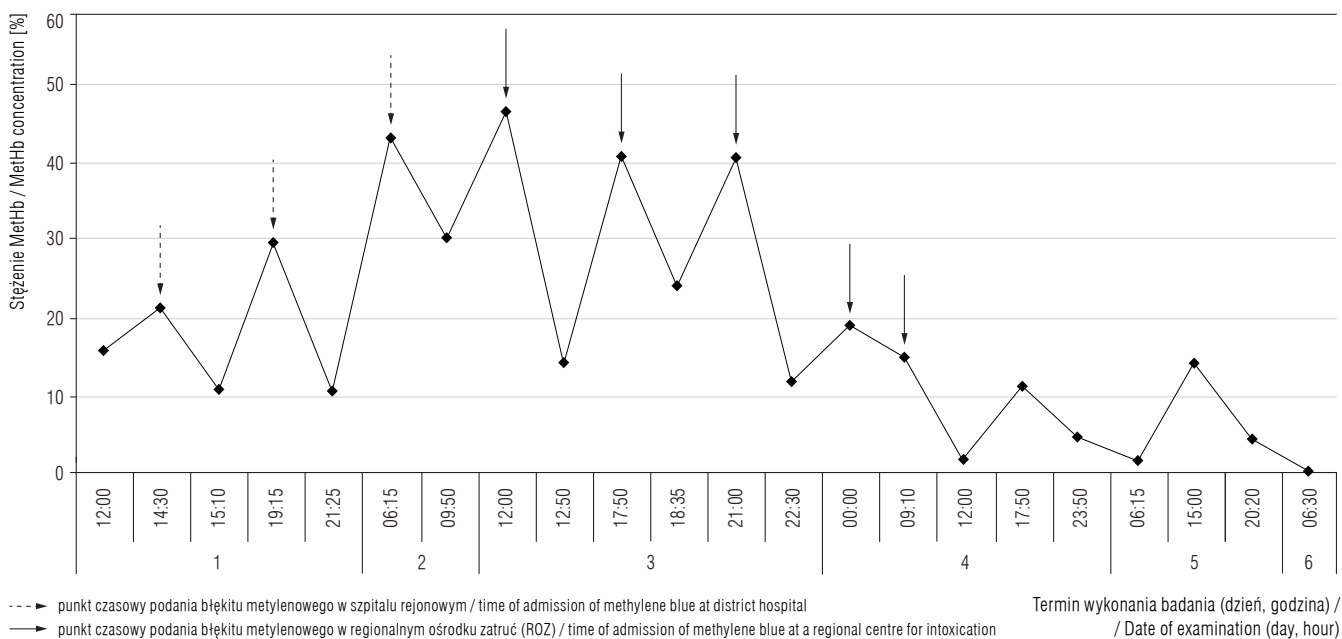
OPIS PRZYPADKU

Do szpitala rejonowego został przyjęty mężczyzna (45-letni) z powodu zatrucia po omyłkowym doustnym przyjęciu ok. 50 ml preparatu methemoglobinotwórczego – pochodnej dimetyloaniliny wykorzystywanej w przemyśle jako utwardzacz żywic. Płyn przetrzymywano w nieoryginalnym opakowaniu po środku spożywczym. Na miejscu zdarzenia pacjent nieskutecznie prowokował wymioty, a następnie zgłosił się do placów-

ki medycznej. W dokumentacji brakuje danych o czasie, jaki upłynął od intoksykacji do udzielenia pierwszej fachowej pomocy medycznej.

W trakcie konsultacji telefonicznej z regionalnym ośrodkiem zatruc (ROZ), dotyczącej toksyczności przyjętej substancji i metod diagnostyczno-leczniczych, zalecono wykonanie oznaczenia methemoglobiny (MetHb) oraz podanie odtrutki. Po potwierdzeniu wysokiego stężenia MetHb (15%) pacjentowi podano dożylnie, w szybkim wlewie kroplowym, ampulkę 100 mg błękitu metylenowego. Kolejne wyniki oznaczeń kontrolnych, wykonane po ok. 30 min od podania odtrutki, nadal potwierdzały utrzymujące się wysokie stężenie MetHb (ryc. 1). Ze względu na pogarszający się stan pacjenta – mimo 3-krotnego podania odtrutki – i wyczerpanie możliwości dalszego leczenia w placówce, do której trafił pacjent, opiekę nad nim przekazano ROZ.

W chwili przyjęcia do ROZ pacjent był w stanie ogólnym ciężkim, przytomny, w kontakcie słowno-logicznym, krążeniowo wydolny, natomiast oddecho-wo niewydolny (podczas suplementacji czystym tlenem saturacja (O₂ sat.) wynosiła 80%). Skóra pacjenta była sinoziemista, a śluzówki sine, bez cech oparzeń. Akcja serca była miarowa o częstotści ok. 88/min, wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 150/95 mm Hg. W toku diagnostycznych badań toksykologicznych potwierdzono methemoglobinemie – stężenie MetHb wynosiło 46,5%.



Ryc. 1. Dynamika zmian stężenia methemoglobiny (MetHb) w trakcie terapii z zastosowaniem błękitu metylenowego u pacjenta z methemoglobinemie

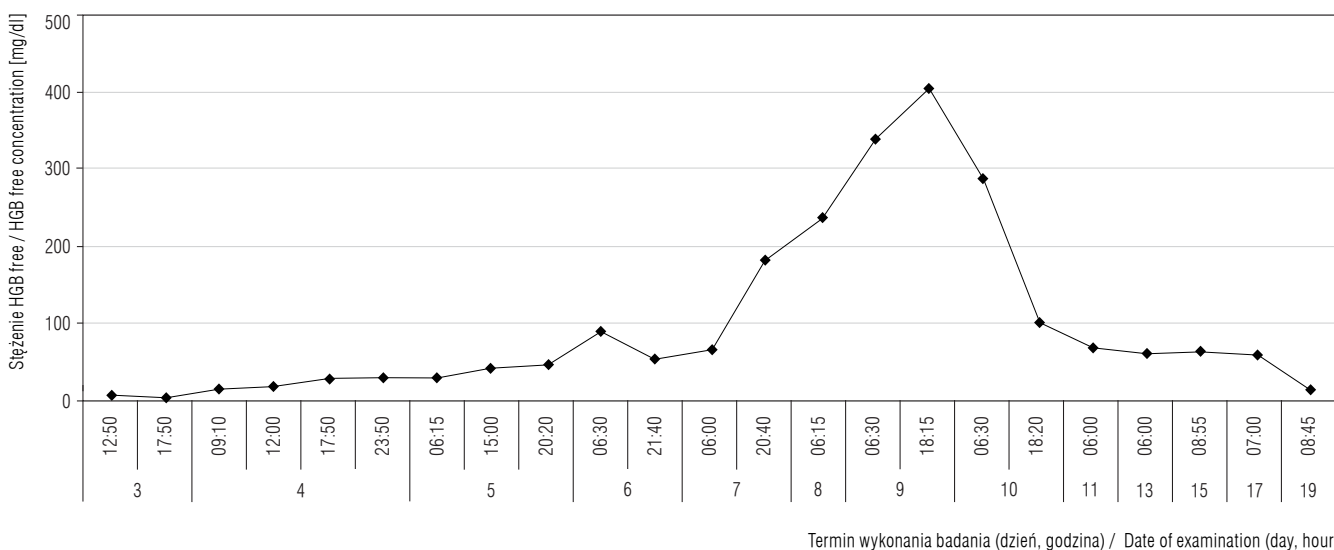
Fig. 1. Variation of methemoglobin concentration (MetHb) using methylene blue during medical treatment of the patient with methemoglobinemia

W trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki toksykologicznej pacjent otrzymał jeszcze 5 ampułek błękitu metylenowego. Po każdej dawce w procesie monitorowania laboratoryjnego obserwowano pierwotny spadek wartości stężenia methemoglobiny, po którym bardzo szybko następował jej wzrost (ryc. 1). Wtórnie obserwowano również postępującą hemolizę wewnątrznaczyniową, z niedokrwistością hemolityczną (ryc. 2 i ryc. 3). W konsekwencji przetoczono 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) po

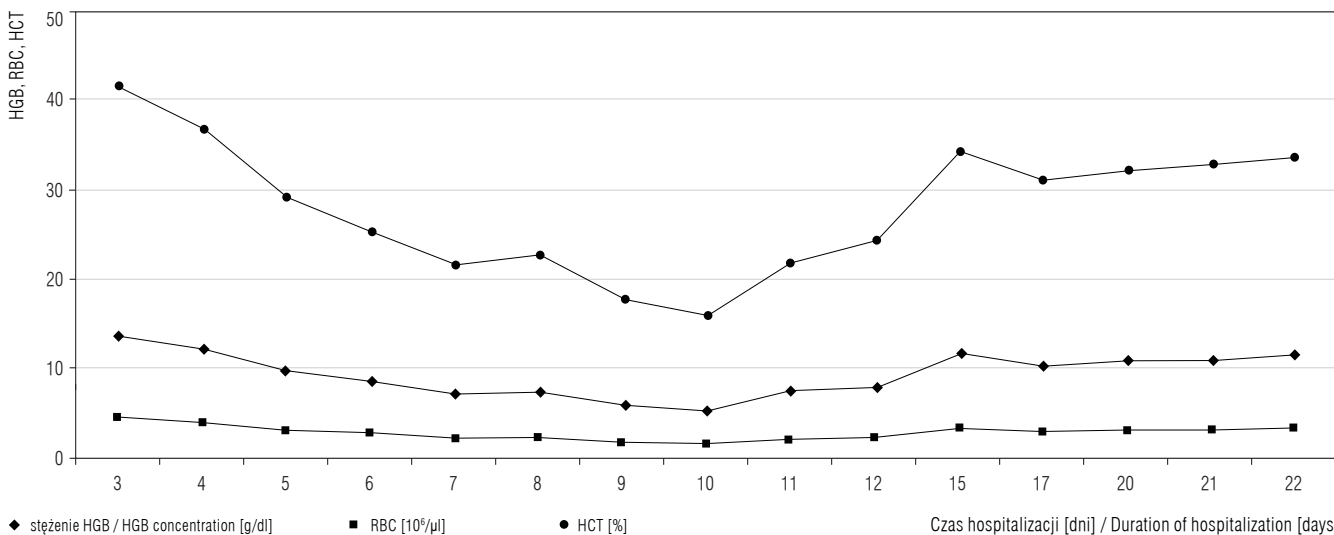
uprzednim oznaczeniu grupy krwi i wykonaniu próby zgodności serologicznej.

Ze względu na drogę i rodzaj przyjętej do organizmu substancji toksycznej wykonano gastroskopię, w której wyniku wykluczono oparzenie chemiczne przewodu pokarmowego.

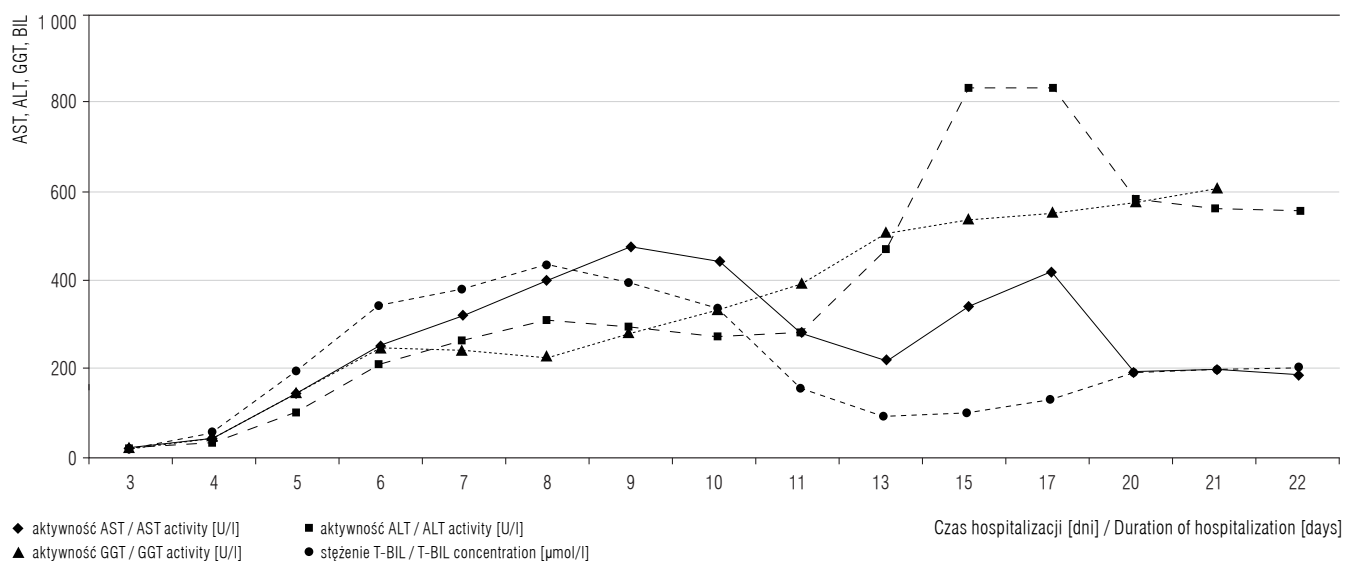
W trakcie hospitalizacji obserwowano u pacjenta stany podgorączkowe (temp. 37,2–37,4°C) z jednorazowym epizodem zwwyżki temperatury do wartości 38,5°C.



Ryc. 2. Dynamika zmian stężenia wolnej hemoglobiny (HGB free) w osoczu krwi pacjenta z methemoglobinemią podczas jego hospitalizacji w regionalnym ośrodku zatruc
Fig. 2. Variation of free plasma hemoglobin concentration (HGB free) in the patient's plasma with methemoglobinemia during his hospitalization at regional centre for intoxication



Ryc. 3. Zmiany stężenia hemoglobiny (HGB), liczby erytrocytów (RBC) i wskaźnika hematokrytowego (HCT) w przedziale czasowym odpowiadającym hospitalizacji pacjenta z methemoglobinemią w regionalnym ośrodku zatruc
Fig. 3. Variation of hemoglobin (HGB) concentration, red blood cells count (RBC) and hematocrit (HCT) in time interval corresponding with the hospitalization of the patient with methemoglobinemia at regional centre for intoxication



AST – aminotransferaza asparaginianowa / aminotransferase aspartate, ALT – aminotransferaza alaninowa / aminotransferase alanine, GGT – γ -glutamylotranspeptydaza / γ -glutamyltranspeptidase, T-BIL – bilirubina całkowita / total bilirubine.

Ryc. 4. Dynamika zmian stężenia/aktywności biochemicznych markerów uszkodzenia wątroby u pacjenta z methemoglobinemią podczas jego hospitalizacji w regionalnym ośrodku zatruc
Fig. 4. Dynamic changes in concentration/activity of liver failure biochemical markers in the patient with methemoglobinemia during his hospitalization at regional centre for intoxication

W 6. dobie hospitalizacji na podstawie wyników badań laboratoryjnych ujawniono cechy uszkodzenia wątroby (ryc. 4), w związku z czym przeprowadzono konsultację ze specjalistą chorób wątroby, który rozpoznał nieostre toksyczne uszkodzenie wątroby. Zgodnie z zaleceniami specjalisty włączono steroidoterapię, wprowadzając Metypred w dawce 3×6 mg.

OMÓWIENIE

Dimetyloanilina jako pochodna aniliny jest silną trującą methemoglobinotwórczą. Zarówno mechanizm jej działania, jak i obraz kliniczny działania biologicznego jest podobny do zatrucia aniliną.

Toksyczność aniliny i jej pochodnych obserwowana jest tylko *in vivo*, co dowodzi, że nie działa ona bezpośrednio, lecz na drodze przemian metabolicznych, w wyniku czego powstają związki o działaniu utleniającym. W organizmie anilina jest utleniana do fenylohydroksylaminy, która powoduje powstanie methemoglobiny i wykazuje działanie hemolityczne, wchodząc w interakcje z hemoglobina. W ciężkich zatruciach mogą wystąpić niedokrwistość hemolityczna z żółtaczką i zaburzenia rytmu pracy serca. Dobra rozpuszczalność w tłuszczach warunkuje powinowactwo aniliny do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jej działanie toksyczne przejawia się także w postaci senności, spowolnienia, zaburzeń świadomości lub pobudzenia

psychoruchowego. Można również zaobserwować parestezje oraz zaburzenia widzenia i słuchu. Toksyczne działanie aniliny na OUN w postaci śpiączki w połączeniu z zaburzeniami rytmu serca i masywną hemolizą prowadzi do śmierci pacjenta [3].

Anilina jest metabolizowana do paraaminofenolu, który jest wydalany przez nerki. Dotychczas nie określono toksycznej dawki aniliny. W badaniach z udziałem ochotników znaczący wzrost methemoglobiny odnotowywano przy przyjęciu doustnym 25 mg aniliny [4]. Jako dawkę śmiertelną wskazuje się 15–30 g, jednak opisano śmierć po przyjęciu już 1 g aniliny [5,6].

W przypadku klinicznym omawianym w niniejszym artykule trudno określić dawkę przyjętej substancji toksycznej ze względu na szacowaną objętość przyjętego przez pacjenta płynu (ok. 50 ml) i brak wiedzy o stężeniu dimetyloaniliny. Badania laboratoryjne wykazały jednak silną methemoglobinemię, która musiała być efektem wchłonięcia substancji toksycznej z przewodu pokarmowego.

W badaniach eksperymentalnych wśród ochotników jako szczyt stężenia MetHb po doustnym przyjęciu 65 mg aniliny określono ok. 2 godz. [4]. Cechą charakterystyczną dla zatrucia aniliną jest wówczas obecność wewnątrzerytrocytarnych wtętnów, zwykle połączonych z błoną komórkową krwinki, nazywanych ciałkami Heinza-Ericha. Powstają one wskutek denaturacji hemoglobiny i białek zrębu krwinki czerwonej. Uwidacz-

niane są jedynie w barwieniu fioletem krystalicznym i fioletem metylu, ponieważ przy użyciu odczynników Maya-Grunwalda i Giemsy wykazują taki sam odcień jak hemoglobina. Obecność ciałek Heinza-Ericha zauważalna jest po kilku godzinach od momentu zatrucia, a ich największe nasilenie obserwuje się w 3–4. dniu [1].

Postępowanie w przypadku zatrucia związkami methemoglobinotwórczymi zostało zdefiniowane w 5 punktach [1,7]:

1. Usunięcie trucizny z miejsca wchłaniania, a tym samym przerwanie narażenia.
2. Zewnętrzna eliminacja toksyny.
3. Leczenie ostrych następstw zatrucia – anemii bądź niedotlenienia.
4. Zastosowanie odtrutek powodujących przejście methemoglobiny w hemoglobinę.
5. Zastąpienie methemoglobiny hemoglobiną, a tym samym powrót zdolności przenoszenia tlenu przez krew.

Prowokowanie wymiotów przez pacjenta było działaniem właściwym, ponieważ zastosowane bezpośrednio po zatruciu (do ok. 1 godz.) powoduje usunięcie ze światła przewodu pokarmowego substancji toksycznej, a tym samym ograniczenie jej wchłaniania i zmniejszenie nasilenia objawów zatrucia. W krajach anglosaskich pierwotnie do prowokowania wymiotów stosowano wyciąg z korzenia wymiotnicy, jednak retrospektywna analiza skuteczności tej metody wykazała jej nieefektywność [8].

Właściwe postępowanie powinno polegać na pojeeniu pacjenta dużą ilością wody o temperaturze ciała, z następczym prowokowaniem wymiotów. Całą procedurę prowadzi się do momentu uzyskania czystych popłuczyn. Z całą bezwzględnością należy podkreślić, że do prowokowania wymiotów nie wolno używać wody z solą. Ta metoda jest nie tylko nieskuteczna, ale w mechanizmie dyselektrolitemii może doprowadzić do śmiertelnych powikłań [9].

W przypadku nieefektywności powyższej metody przeprowadza się procedurę płukania żołądka. Po zakończeniu procedury prowokowania wymiotów czy płukania żołądka należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, który wiąże niewypłukane masy substancji toksycznej [10].

Należy zwrócić uwagę, że opisywane są przypadki zatrucia związkami methemoglobinotwórczymi inhalacyjnie i przez skórę (herbicydy, samochodowe gazy spalinowe, pary aniliny) [11–13]. Istnieją również doniesienia o próbach eliminacji pozaustrojowej aniliny w procedurze hemodializy [14,15]. Właściwości fizykochemiczne aniliny i jej metabolitów (molekuły o małej

masie cząsteczkowej) wskazywałyby na użyteczność hemodializy jako metody eliminacji substancji toksycznej [14]. Ze względu jednak na brak danych farmakokinetycznych tej substancji efektywność ww. metody jest nieznana.

Niektórzy autorzy polecają stosowanie hiperbarii u chorych z objawami ciężkiej methemoglobinemii [1,16]. Zabieg ten poprawia natlenowanie komórek (szczególnie OUN) w wyniku fizycznego rozpuszczenia tlenu w osoczu, jednak nie zastąpi to podaży związków redukujących. W ciężkich przypadkach – kiedy stężenie MetHb przekracza 60% – należy rozważyć zabieg wymiennego przetaczania krwi. Jest on również wskazany w przypadku wystąpienia masywnej hemolizy.

Najważniejsze pod względem terapeutycznym jest podawanie związków redukujących methemoglobinę do hemoglobiny. Zalicza się do nich błękit metylenowy, witaminę C, błękit toluidyny i tioninę. Najczęściej stosowaną i najbardziej efektywną odtrutką jest błękit metylenowy. Jest on tym skuteczniejszy, im wyższe jest stężenie methemoglobiny. Istotą mechanizmu działania błękitu metylenowego jest przeprowadzenie utlenowanej formy fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADP) w formę zredukowaną (NADPH) z jednoczesną aktywacją enzymu reduktazy NADPH-methemoglobinowej. Jej obecność warunkuje przejście błękitu metylenowego w związek leukobłękitu metylenowego z jednoczesnym przejściem methemoglobiny w hemoglobinę.

Dziedziczny niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej uniemożliwia powstanie NADPH w erytrocytach i nie powoduje efektów terapeutycznych u osób dotkniętych genetycznie uwarunkowanym defektem enzymatycznym, ponieważ w tym przypadku występuje brak możliwości redukcji methemoglobiny do hemoglobiny przez błękit metylenowy [17]. Zgodnie z wytycznymi ROZ ww. odtrutka stosowana jest w przypadku wystąpienia methemoglobinemii powyżej 30% i/lub narastającej sinicy śluzówek i skóry, w dawce 0,1 mg/kg ciężaru ciała. Jeśli methemoglobinemia się utrzymuje, dawkę można powtórzyć. Jeśli natomiast nie ma dostępu do ww. odtrutki, można podać 1000–1500 mg witaminy C.

W przypadku omawianym w niniejszej publikacji przyjęta omyłkowo substancja toksyczna została wchłonięta do organizmu przez nieumiejętnie lub zbyt późno prowokowane wymioty. Nie doszło jednak do zaburzeń rytmu serca ani objawów ze strony OUN. Pacjent przez cały okres hospitalizacji był przytomny,

bez zaburzeń świadomości. Zasadnicze leczenie polegało na podawaniu błękitu metylenowego, monitorowaniu jego skuteczności i podstawowych parametrów oceny wydolności narządowej za pomocą równowagi kwasowo-zasadowej, morfologii krwi pełnej, aminotransferazy asparaginianowej (aspartate transaminase – AST), aminotransferazy alaninowej (alanine transaminase – ALT), γ -glutamylotranspeptydazy (γ -glutamyltransferase – GGTP), bilirubiny całkowitej (total bilirubin – T-BIL) i bezpośredniej (direct bilirubin – D-BIL) oraz mocznika (urea) i kreatyniny (creatinine – CREA).

Każdorazowo po podaniu ampułki odtrutki obserwowano spadek stężenia MetHb, a następnie odnotowywano jego szybki wzrost. Łącznie podano 8 ampułek (w tym 5 ampułek w ROZ) (ryc. 1). Całkowita dawka podanej odtrutki wynosiła więc 800 mg błękitu metylenowego.

Należy zwrócić uwagę na fluktuację stężenia methemoglobiny. Przyczyn tego zjawiska może być kilka. Jedną z nich jest czynne wchłanianie się nieusuniętej aniliny ze światła przewodu pokarmowego. Taka sytuacja może wystąpić w przypadku prowokowania wymiotów bez podaży wody i zakończenia tej procedury przed pojawieniem się czystych popłuczyn (w omawianym przypadku nie są znane okoliczności tej procedury, pacjent wykonał ją sam przed zgłoszeniem się do szpitala).

Można było wykonać płukanie żołądka, jednak pierwotnie opiekująca się pacjentem placówka medyczna tej procedury nie przeprowadziła, a ze względu na odległy punkt czasowy, w którym pacjent trafił do ROZ, nie było już do tego wskazań.

Drugą przyczynę fluktuacji stężenia methemoglobiny mógł stanowić mechanizm działania substancji chemicznej, w związku z którym obserwowane zmiany utrzymują się przez długi czas.

Trzecią przyczyną mogło być zdeponowanie toksyny w tkance tłuszczowej, skąd stopniowo była uwalniana.

Od momentu przyjęcia pacjenta od ROZ rozpoczęto również monitorowanie stężenia wolnej hemoglobiny osoczowej (Hb free). W omawianym przypadku oprócz zablokowania transportowej w stosunku do tlenu funkcji hemoglobiny po przekształceniu w methemoglobinę doszło do niedokrwistości hemolitycznej i uszkodzenia wątroby (ryc. 3, 4).

Od chwili hospitalizacji obserwowano spadek wartości parametrów morfologicznych krwi obwodowej (hemoglobiny – HGB), hematokrytu (HCT) i liczby czerwonych krwinek (red blood cells – RBC), co doprowa-

dziło do konieczności podania KKCz (ryc. 3). Najniższe wartości stężenia HGB, HCT i liczby RBC obserwowano w 10. dobie hospitalizacji. Między 9. a 10. dobą hospitalizacji zaobserwowano w badaniach laboratoryjnych najwyższe stężenia Hb free (ryc. 2).

Przetoczenie KKCz miało miejsce w 6., 7. i 9. dobie hospitalizacji. Łącznie podano 6 jednostek KKCz. Konsekwencją masywnej hemolizy była hiperbilirubinemia z cholestazycznym uszkodzeniem wątroby (ryc. 4).

W trakcie hospitalizacji monitorowano również stężenie p-aminofenolu w moczu (metabolit aniliny). W 20. dobie hospitalizacji stwierdzono całkowitą eliminację wchłoniętej drogą pokarmową toksyny.

Pacjent po ustąpieniu objawów klinicznych ostrego zatrucia, stanowiących zagrożenie zdrowia i życia, został przekazany na Oddział Obserwacyjno-Zakaźny i Chorób Wątroby Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi, gdzie prowadzono leczenie powikłań wątrobowych.

WNIOSKI

1. Praktyka kliniczna wskazuje na ryzyko wystąpienia u pacjenta ciężkich objawów zatrucia związkami methemoglobinoformującymi mimo przyjęcia ich niewielkich ilości.
2. Ze względu na często współistniejące powikłania narządowe lub wielonarządowe konieczny jest bieżący monitoring funkcjonowania czynnościowego stanu organizmu pacjenta z długofalową obserwacją jego stanu zdrowia.

PIŚMIENNICTWO

1. Kralkowska E.: Związki methemoglobinoformujące. W: Bogdanik T. [red.]. Toksykologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1988, ss. 521–532
2. Blanc P.: Methemoglobinemia. W: Olson K. [red.]. Poisoning & drug overdose. McGraw-Hill, New York 2012, ss. 280–282
3. Curry C.: Hematologic syndromes: Hemolysis, methemoglobinemia, and sulfhemoglobinemia. W: Brent J. [red.]. Diagnosis and management of the critically poisoned patients. Mosby Inc., Saint Louis Missouri 2005, ss. 335–344
4. Jenkins F., Robinson J., Gellatly J., Salmond G.: The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat. *Foot Cosmet. Toxicol.* 1972;10:671–679, [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(72\)80147-0](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(72)80147-0)

5. Smith R.: Anilline. W: Gosselin R. [red.]. Clinical toxicology of commercial products. Wyd. 4. Williams & Wilkins, Baltimore 1976, ss. 29–35
6. Dreisbach R.: Nitrogen compound. Handbook of poisoning. Wyd. 10. Lange Medical Publications, Los Altos 1980
7. Harrison M.: Toxic methaemoglobinaemia: A case of nitrobenzene and aniline poisoning treated by exchange transfusion. *Anaesthesia* 1977;32:270–272, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1977.tb11608.x>
8. Amigo M., Nogue S., Sanjurjo E., Faro J., Miro O. Efficacy and safety of gut decontamination in patients with acute therapeutic drug overdose. *Medicina Clinica* 2004;122:487–492
9. Barer J., Leighton-Hill L., Hill R., Martinez W.: Fatal poisoning from salt used as an emetic. *Am. J. Dis. Child.* 1973;125:889–890, <https://doi.org/10.1001/archpedi.1973.04160060087020>
10. Rumack R.: Methemoglobinemia management. System Micromedex, Denver 1982
11. Hidemichi S., Shingo M., Shoko N., Hiroshi A., Yasunobu K., Kotaro K. i wsp.: Methemoglobinemia induced by automobile exhaust fumes. *J. Anesth.* 2005;19:333–335, <https://doi.org/10.1007/s00540-005-0344-y>
12. Bazylewicz A., Kłopotowski T., Kicka M., Miśkiewicz Ł., Picheta S.: Acute poisoning due to chemical substances including methemoglobinemia – Two cases report. *Przegl. Lek.* 2010;(67):636–639
13. Ravi Kumar Y., Kumar P., Prasad M., Radhika A., Edara A.C.: Occupational inhalation of aniline fumes induced methemoglobinemia and haemolytic anemia precipitated days later. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2014; 18:95–96, <https://doi.org/10.4103/0019-5278.146899>
14. Lubash G., Philips R., Shields J.: Acute aniline poisoning treated by hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 1964;144: 530–532, <https://doi.org/10.1001/archinte.1964.03860100112013>
15. Schreiner G., Maher J.: Dialysis of poisons. *Bull. Acad. Med. N. J.* 1960;(6):310–324
16. Smith R., Olson M.: Drug induced methemoglobinemia. *Semin. Hematol.* 1973;10:253–267
17. Rosen P., Johnson C., McGehee W., Beutler E.: Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia: Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann. Intern. Med.* 1971;75:83–86, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-75-1-83>